

Synthese des ¹⁹F-fluorierten NMDA-Antagonisten ADTC2

M. Piel¹, R. Schirmacher¹, S. Höhnemann¹, M. Jansen², G. Dannhardt², F. Rösch¹
¹Institut für Kernchemie, ²Institut für Pharmazie, Universität Mainz

In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dannhardt des Institutes für Pharmazie wurden die Synthese [1], Markierung [2] und *in vitro*-Eigenschaften [3] des selektiven NMDA-Rezeptorantagonisten [¹⁸F]ADTC1 untersucht.

Diese Untersuchungen zeigten, daß sich der Ligand hinreichend gut markieren lässt und eine ausreichende Affinität besitzt. Allerdings ist die Hirnaufnahme der Verbindung aufgrund des polaren Phenylpiperazinrestes sehr gering [4]. Daher sollte die Lipophilie des Liganden durch Substitution des Phenylpiperazinsrestes gegen eine phenolische Gruppe verbessert werden (Abb.1):

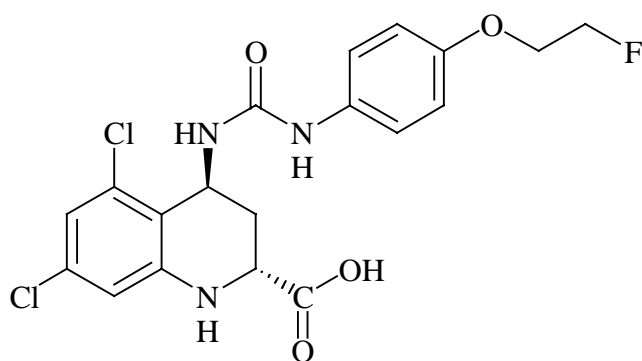


Abb.1: 5,7-Dichlor-4-{3-[4-(2-fluoroethoxy)-phenyl]harnstoff}-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-carbonsäure (ADTC2)

Die Synthese des Tetrahydrochinolingrundkörpers erfolgte analog der Synthese von ADTC1, Abb.2:

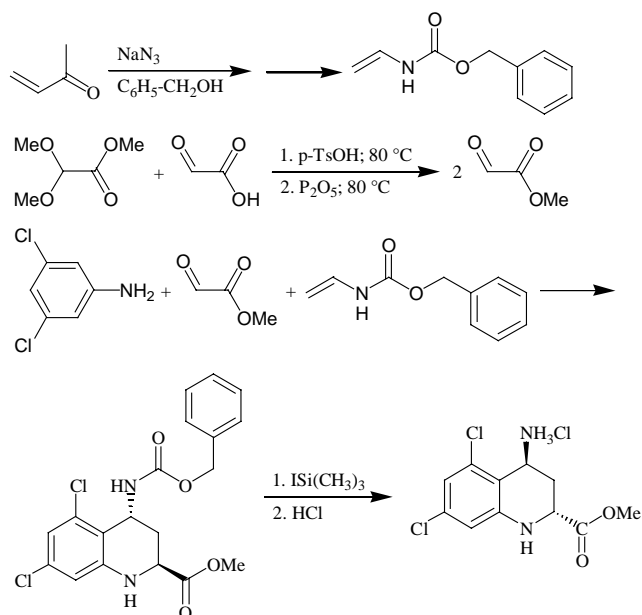


Abb.2: Synthese des Tetrahydrochinolinkörpers

Dieser wurde mit einem zuvor dargestellten 4-(2-Fluorethoxy)phenylamin umgesetzt um die entsprechende ¹⁹F-markierte Verbindung darzustellen, Abb.3:

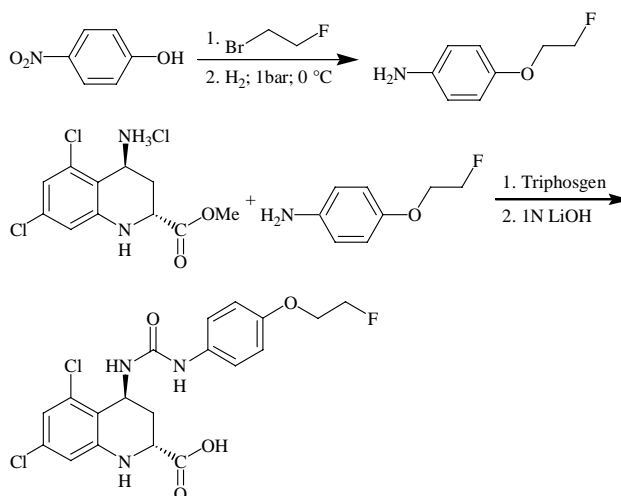


Abb.3: Synthese von [¹⁹F]ADTC2

Mit dieser Verbindung wurde unter Verwendung von [³H]MDL-105,519 die *in vitro*-Affinität des Moleküls mit einem IC₅₀ von 4,4 nmol bestimmt. Der ermittelte K_i von 2,9 nmol zeigt, daß es sich um ein hochaffines, für PET-Studien geeignetes Molekül handelt.

Anschließend wurde die Synthese des Markierungsvorläufers durchgeführt, der nach Kopplung des Tetrahydrochinolinderivates mit einem Fmoc-geschützten p-Aminophenol entsteht, Abb.4:

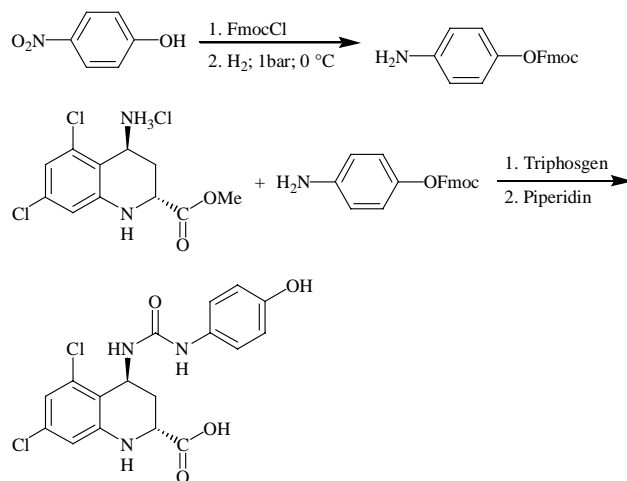


Abb.4: Synthese des Markierungsvorläufers

Mit Hilfe dieses Markierungsvorläufers wurde die ¹⁸F-Fluorethylierungsreaktion optimiert [5].

Literatur:

- [1] M. Piel et al., Jahresbericht 1998, Artikel B2
- [2] M. Piel et al., Jahresbericht 1999, Artikel B3
- [3] M. Piel et al., Jahresbericht 1999, Artikel B4
- [4] M. Piel et al., Jahresbericht 1999, Artikel B5
- [5] M. Piel, dieser Jahresbericht, Artikel